

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

3,7DITHIAPROSTANOIC ACID DERIVATIVE, ITS PRODUCTION AND MEDICINE CONTAINING THE SAME DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT

Patent Number: JP10265454

Publication date: 1998-10-06

Inventor(s): MARUYAMA TORU;; OUCHIDA SHUICHI

Applicant(s): ONO PHARMACEUT CO LTD

Requested Patent: ☐ JP10265454

Application Number: JP19980016362 19980112

Priority Number(s):

IPC Classification: C07C405/00; A61K31/557; A61K31/557; A61K31/557; A61K31/557; A61K31/557; C08B37/16

EC Classification:

Equivalents:

Abstract

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject compound having strong bond of prostaglandin E2 receptor to subsidiary type EP4 and useful for prevention and/or treatment of immunologic diseases, etc.

SOLUTION: This compound is represented by formula I [$R<1>$ is OH, a 1-4C alkoxy, etc.; $R<2>$ is H or OH; $R<3>$ is a 1-8C alkyl, a 2-8C alkenyl, a 2-8C alkynyl, etc.; symbol of formula H is double bond or single bond], specifically 11 α , 15 α dihydroxy-9-oxo-3, 7-dithiaprost-13E-ene acid, etc. Furthermore, the compound is obtained by subjecting a compound represented by formula III ($R<10>$ is a 1-4C alkyl) to hydrolysis reaction with an esterase, e.g. in a mixed solution of an organic solvent miscible with water with water in the presence (or absence) of a buffer solution at 0-50 deg.C.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-265454

(43) 公開日 平成10年(1998)10月6日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

F I

C 0 7 C 405/00

5 0 4

C 0 7 C 405/00

5 0 4 A

A 6 1 K 31/557

A B B

A 6 1 K 31/557

A B B

A B J

A B J

A C D

A C D

A C S

A C S

審査請求 未請求 請求項の数13 F D (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平10-16362

(22) 出願日

平成10年(1998)1月12日

(31) 優先権主張番号

特願平9-27198

(32) 優先日

平9(1997)1月27日

(33) 優先権主張国

日本 (J P)

(71) 出願人 000185983

小野薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

(72) 発明者 丸山 透

大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号

小野薬品工業株式会社水無瀬総合研究所内

(72) 発明者 大内田 修一

大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号

小野薬品工業株式会社水無瀬総合研究所内

(74) 代理人 弁理士 大家 邦久 (外1名)

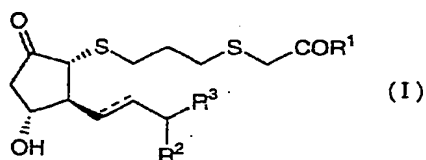
(54) 【発明の名称】 3, 7-ジチアプロスタン酸誘導体、それらの製造方法およびそれらを有効成分として含有する薬剤

(57) 【要約】

異常、神経細胞死、肝障害、腎炎、高血圧、心筋虚血等に対する予防及び/又は治療に有用である。

【構成】 式 (I) で示される 3, 7-ジチアプロスタン酸誘導体、その製造方法及びそれを有効成分として含有する薬剤 (式中、 R^1 は、OH、C1~4 アルコキシ、 NR^6R^7 (R^6 , R^7 は H、C1~4 アルキル) ; R^2 は、H、OH、 R^3 は、(i) アルキル、アルケニル、アルキニル、(ii) フェニル、シクロアルキル、(iii) フェニル、シクロアルキル置換アルキル、アルケニル、アルキニル (R^2 が H の場合、(i) および (iii) のアルキル、アルケニル、アルキニルは OH で置換されていてもよい。)

【化1】

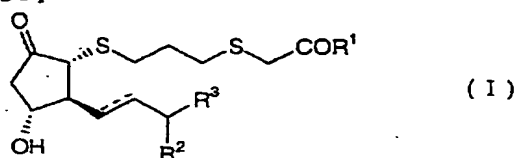


【効果】 式 (I) で示される化合物は、 PGE_2 受容体 (特に、サブタイプ EP_4) に対する結合が強いため免疫疾患 (自己免疫疾患、臓器移植等)、喘息、骨形成

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I)

【化1】



(式中、R¹は水酸基、C1～4アルコキシまたは式

【化2】 NR⁶R⁷

(式中、R⁶およびR⁷は独立して水素原子またはC1～4アルキル基を表わす。)で示される基を表わし、R²は水素原子または水酸基を表わし、R³は(i) C1～8アルキル、C2～8アルケニル、またはC2～8アルキニル基、(ii) フェニルまたはC3～7シクロアルキル基、(iii) フェニルまたはC3～7シクロアルキル基で置換されているC1～8アルキル、C2～8アルケニル、またはC2～8アルキニル基(ただし、R²が水素原子である場合、(i)および(iii)のアルキル、アルケニル、アルキニル基は一つの水酸基で置換されていてよい。)を表わし、記号

【化3】

は二重結合または単結合であることを表わす。ただし、平衡化合物である8-エピ体を含む。)で示される3, 7-ジチアプロスタノ酸誘導体、それらの非毒性塩またはシクロデキストリン包接化合物。

【請求項2】 R³がC1～8アルキル、C2～8アルケニル、またはC2～8アルキニル基である請求項1記載の化合物。

【請求項3】 R³がフェニルまたはC3～7シクロアルキル基である請求項1記載の化合物。

【請求項4】 R³がフェニル基で置換されているC1～8アルキル基、C2～8アルケニル、またはC2～8アルキニル基である請求項1記載の化合物。

【請求項5】 R³がC3～7シクロアルキル基で置換されているC1～8アルキル、C2～8アルケニル、またはC2～8アルキニル基である請求項1記載の化合物。

【請求項6】 11α, 15α-ジヒドロキシ-9-オキソ-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、11α, 15α-ジヒドロキシ-9-オキソ-17β, 20-ジメチル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、11α, 15α-ジヒドロキシ-9-オキソ-17α, 20-ジメチル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、11α, 16β-ジヒドロキシ-9-オキソ-16α-メチル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、11α, 15α-ジヒドロキシ-9-オキソ-3, 7-ジチアプロスタノ酸、11α, 15α-ジヒド

ロキシ-9-オキソ-3, 7-ジチアプロスター13E, 17Z-ジエン酸、11α, 15α-ジヒドロキシ-9-オキソ-15β-メチル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、11α, 15α-ジヒドロキシ-9-オキソ-17-エチル-3, 7-ジチア-20-ノルプロスト-13E-エン酸、11α, 15α-ジヒドロキシ-9-オキソ-3, 7-ジチア-20-ノルプロスト-13E-エン酸、11α, 15α-ジヒドロキシ-9-オキソ-16β-メチル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、11α, 15α-ジヒドロキシ-9-オキソ-3, 7-ジチアプロスト-13E, 19-ジエン酸、11α, 15α-ジヒドロキシ-9-オキソ-18-メチル-3, 7-ジチア-20-ノルプロスト-13E-エン酸、11α, 15α-ジヒドロキシ-9-オキソ-16α-メチル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、またはこれらのメチルエステルである請求項2記載の化合物。

【請求項7】 11α, 15α-ジヒドロキシ-9-オキソ-15-シクロヘキシル-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、11α, 15α-ジヒドロキシ-9-オキソ-15-シクロペンチル-3, 7-ジチア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノルプロスト-13E-エン酸、またはこれらのメチルエステルである請求項3記載の化合物。

【請求項8】 11α, 15α-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-フェニル-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、11α, 15α-ジヒドロキシ-9-オキソ-17-フェニル-18, 19, 20-トリノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、11α, 15α-ジヒドロキシ-9-オキソ-16α-メチル-16-フェニル-3, 7-ジチア-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスト-13E-エン酸、またはこれらのメチルエステルである請求項4記載の化合物。

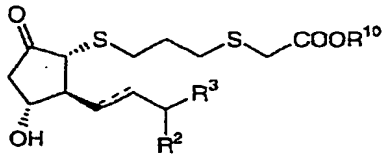
【請求項9】 11α, 15α-ジヒドロキシ-9-オキソ-15-シクロヘキシル-3, 7-ジチア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノルプロスト-13E-エン酸、11α, 15α-ジヒドロキシ-9-オキソ-19, 20-メタノ-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、11α, 15α-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-シクロペンチル-3, 7-ジチア-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスト-13E-エン酸、またはこれらのメチルエステルである請求項5記載の化合物。

【請求項10】 一般式 (Ib)

【化4】

3

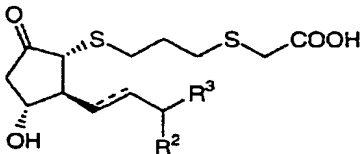
4



(Ib)

(式中、R¹⁰はC1～4アルキル基を表わし、その他の記号は請求項1と同じ意味を表わす。)で示される化合物を酵素を用いた加水分解反応に付すことを特徴とする一般式(Ia)

【化5】

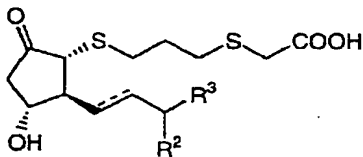


(Ia)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物の製造方法。

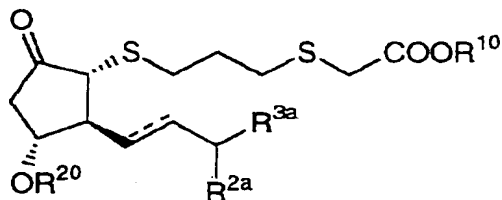
【請求項11】 一般式(Ia)

【化6】



(Ia)

20



(II)

(式中、R^{2a}は水素原子、または酸性条件で脱離する保護基で保護された水酸基を表わし、R²⁰は酸性条件で脱離する保護基を表わし、R^{3a}は、(i) C1～8アルキル、C2～8アルケニル、またはC2～8アルキニル基、(ii) フェニルまたはC3～7シクロアルキル基、(iii) フェニルまたはC3～7シクロアルキル基で置換されているC1～8アルキル、C2～8アルケニル、またはC2～8アルキニル基(ただし、R^{2a}が水素原子である場合、(i)および(iii)のアルキル、アルケニル、アルキニル基は酸性条件で脱離する保護基で保護された一つの水酸基で置換されていてもよい。)を表わし、記号

【化10】

は二重結合または単結合であることを表わす。)で示される化合物を酸性条件下、加水分解反応に付すことを特徴とする一般式(Ib)

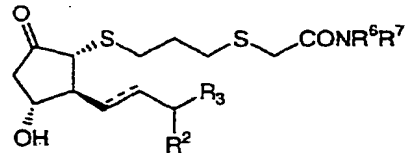
【化11】

(式中、すべての記号は請求項1と同じ意味を表わす。)で示される化合物と一般式(III)

【化7】 HNR⁶R⁷ (III)

(式中、すべての記号は請求項1と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアミド化反応に付すことを特徴とする一般式(Ic)

【化8】



(Ic)

10

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物の製造方法。

【請求項12】 一般式(II)

【化9】

40

(式中、R¹⁰はC1～4アルキル基を表わし、その他の記号は請求項1と同じ意味を表わす。)で示される化合物の製造方法。

【請求項13】 請求項1に記載の一般式(I)で示される3, 7-ジチアプロスタン酸誘導体またはそれらの非毒性塩またはシクロデキストリン包接物を有効成分として含有する薬剤。

【発明の詳細な説明】

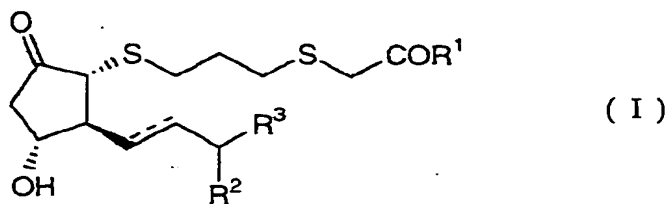
【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、3, 7-ジチアプロスタン酸誘導体に関する。さらに詳しくは、

(1) 一般式(I)

【0002】

【化12】



5

6

【0003】(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)

(2) それらの製造方法、および

(3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

【0004】

【従来の技術】プロスタグランジンE₂ (PGE₂と略記する。)は、アラキドン酸カスケードの中の代謝産物として知られており、その作用は、細胞保護作用、子宮収縮作用、発痛作用、消化管の蠕動運動促進、覚醒作用、胃酸分泌抑制作用、血圧降下作用、利尿作用等を有していることが知られている。近年の研究の中で、PGE₂受容体には、それぞれ役割の異なったサブタイプが存在することが分かってきた。現時点で知られているサブタイプは、大別して4つあり、それぞれ、EP1、EP2、EP3、EP4と呼ばれている (Negishi M. et al, J. Lipid Mediators Cell Signalling 12, 379-391 (1995))。本発明者らは、これらの受容体にそれぞれ特異的に結合する化合物を見出すべく、研究を行なった

結果、本発明化合物がEP4に強く結合することを見出し、本発明を完成した。

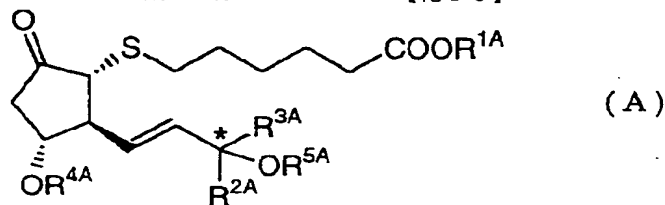
【0005】一般式(I)で示される本発明化合物は、サブタイプEP4に対する結合が強いため、免疫疾患(自己免疫疾患、臓器移植など)、喘息、骨形成異常、神経細胞死、肝障害、腎炎、高血圧、心筋虚血などに対する予防および/または治療に有用である。一般式(I)で示される本発明化合物のうち、その他のサブタイプに対し結合が弱いものは、他の作用を発現しないため、副作用の少ない薬剤となる可能性がある。

【0006】一方、PGの7位を硫黄原子に換える化学修飾が行なわれた化合物は、数多く知られている。例えば、以下の特許出願が挙げられる。特開昭57-108065号には、下記の化合物が、血小板凝集抑制阻止剤として有用である旨の開示がある。

一般式(A)

【0007】

【化13】



【0008】(式中、R^{1A}は水素原子、低級アルキル基、または薬理的に許容し得る陽イオンを表わし、R^{2A}は水素原子またはメチル基を表わし、R^{3A}は炭素数5~7のアルキル基もしくはシクロアルキル基を表わし、R^{4A}およびR^{5A}は、水素原子または水酸基の保護基を表わす。記号*は不斉炭素原子を表わし、その立体配置はα配置またはβ配置あるいは両者の任意の割合の混合物である。)で示される7-チアプロスタグランジン誘導

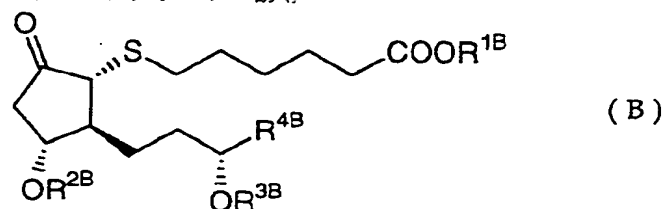
体。

【0009】特開昭58-148857号には、下記の化合物が、血小板凝集抑制阻止剤として有用である旨の開示がある。

一般式(B)

【0010】

【化14】



【0011】(式中、R^{1B}は水素原子またはC1~10のアルキル基、5~6員の脂環式基、フェニル基であり、R^{2B}およびR^{3B}は同一もしくは異なり、水素原子またはトリ(C1~C8)炭化水素-シリル基、水酸基の酸素原子と共にアセタール結合を形成する基であり、R

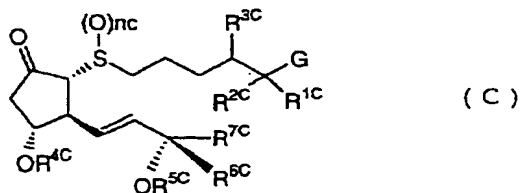
^{4B}はC3~C8のアルキル基または5~6員の脂環式基を表わす。)で示される7-チアプロスタグランジン誘導体。

【0012】特開昭58-110562号には、下記の化合物が、血管作動を制御する旨の開示がある。

一般式 (C)

【0013】

【化15】



【0014】(式中、Gは $-\text{COOR}^{8c}$ 、 $-\text{CONR}^{9c}$ 、 R^{10c} または $-\text{CH}_2\text{OR}^{11c}$ であり、 R^{8c} は水素原子、 $\text{C}1\sim10$ アルキル基、置換もしくは非置換のフェニル基、置換もしくは非置換の脂環式基、置換もしくは非置換のフェニル ($\text{C}1\sim\text{C}3$) アルキル基または1当量のカチオンであり、 R^{9c} および R^{10c} は同一もしくは異なり、水素原子、 $\text{C}1\sim\text{C}10$ アルキル基、置換もしくは非置換の $\text{C}5\sim\text{C}8$ の脂環式基、置換もしくは非置換のフェニル基、または置換もしくは非置換のフェニル ($\text{C}1\sim\text{C}3$) アルキル基である。または R^{9c} と R^{10c} はそれらが結合している窒素原子と一緒になって更にヘテロ原子を含有していてもよい5~6員の置換または非置換の環を形成していてもよい。 R^{11c} は水素原子、 $\text{C}1\sim\text{C}6$ のアルキル基、置換または非置換の $\text{C}2\sim\text{C}7$ のアシル基またはトリ ($\text{C}1\sim\text{C}6$) 炭化水素-シリル基ま

10

20

たは水酸基の酸素原子と共にアセタール結合を形成する基であり;

【0015】 R^{1c} と R^{2c} は同一もしくは異なり、水素原子、ハロゲン原子、メチル基またはエチル基であり、 R^{3c} は水素原子であるか、または R^{1c} と一緒になって単結合を形成していてもよく; R^{4c} と R^{5c} は同一もしくは異なり、水素原子またはトリ ($\text{C}1\sim\text{C}6$) 炭化水素-シリル基、水酸基の酸素原子と共にアセタール結合を形成する基である。 R^{6c} は水素原子、メチル基または保護されていてもよいエチニル基であり; R^{7c} は $\text{C}3\sim\text{C}8$ のアルキル基または置換もしくは非置換の5~6員の脂環式基である。 nc は0または1を表す。) で示される7-チアプロスタグランジン誘導体。

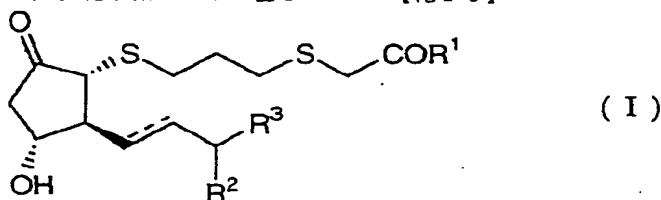
【0016】一般式 (A) および (B) で示される化合物を記載した先行技術には、その目的が血小板凝集抑制であること、PG骨格の7位の炭素原子を硫黄原子に置き換えることにより代謝されにくくなることが記載されている。同様に、一般式 (C) で示される化合物を記載した先行技術は、その目的は血管作動の制御であることが記載されている。

【0017】

【発明の開示】本発明は、(1) 一般式

【0018】

【化16】



(式中、 R^1 は水酸基、 $\text{C}1\sim4$ アルコキシまたは式

【0019】

【化17】 NR^6R^7

【0020】(式中、 R^6 および R^7 は独立して水素原子または $\text{C}1\sim4$ アルキル基を表わす。) で示される基を表わし、 R^2 は水素原子または水酸基を表わし、 R^3 は (i) $\text{C}1\sim8$ アルキル、 $\text{C}2\sim8$ アルケニル、または $\text{C}2\sim8$ アルキニル基、(ii) フェニルまたは $\text{C}3\sim7$ シクロアルキル基、(iii) フェニルまたは $\text{C}3\sim7$ シクロアルキル基で置換されている $\text{C}1\sim8$ アルキル、 $\text{C}2\sim8$ アルケニル、または $\text{C}2\sim8$ アルキニル基 (ただし、 R^2 が水素原子である場合、(i) および (ii) のアルキル、アルケニル、アルキニル基は一つの水酸基で置換されていてもよい。) を表わし、記号

【0021】

【化18】

【0022】は二重結合または単結合であることを表わす。ただし、平衡化合物である8-エビ体を含む。) で示される3, 7-ジチアプロスタノ酸誘導体、それらの

非毒性塩またはシクロデキストリン包接化合物、(2) それらの製造方法、および(3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

【0023】一般式 (I) 中、 R^1 が表わす $\text{C}1\sim4$ アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびこれらの異性体を意味する。一般式

(I) 中、 R^6 および R^7 が表わす $\text{C}1\sim4$ のアルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体を意味する。一般式 (I) 中、 R^3 が表わすか、または R^3 中の $\text{C}1\sim8$ アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体を意味する。

【0024】一般式 (I) 中、 R^3 が表わすか、または R^3 中の $\text{C}2\sim8$ アルケニル基とは、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル基およびこれらの異性体を意味する。一般式 (I) 中、 R^3 が表わすか、または R^3 中の $\text{C}2\sim8$ アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル基およびこれらの異性体を意味する。一般式 (I) 中、 R^3 が表

50

わすか、または R^3 中のC3～7シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル基を意味する。

【0025】本明細書においては、当業者にとって明らかなように記号

【化19】

は二重結合または単結合であることを表わし、特に断わらない限り、

【化20】

—

は紙面の手前に結合していることを表わし、

【化21】

.....

は紙面の向こう側に結合していることを表わし、

【化22】

~~~~~

または

【化23】

—

はこれらの混合物またはどちらでもよいことを表わす。

【0026】本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルキレン基およびアルケニレン基には直鎖のもの、分枝鎖のものが含まれ、アルケニレン基中の二重結合は、E、ZおよびEZ混合物であるものを含む。また、分枝鎖のアルキル基が存在する場合等の不斉炭素原子の存在により生ずる異性体も含まれる。

【0027】本発明化合物中、 $R^2$ が水酸基を表わす化合物においては、プロスタグランジンの天然型であるS配置が好ましい。また、本発明化合物は、8位が $\alpha$ であるが、当業者にとって明かなように、これらの8 $\alpha$ の化合物は、8 $\beta$ 化合物(8-エピ体)と平衡関係にある。そのため、一般式(I)で示される化合物は、8 $\alpha$ 化合物とそのアイソマーである8 $\beta$ 化合物の混合物を示している。

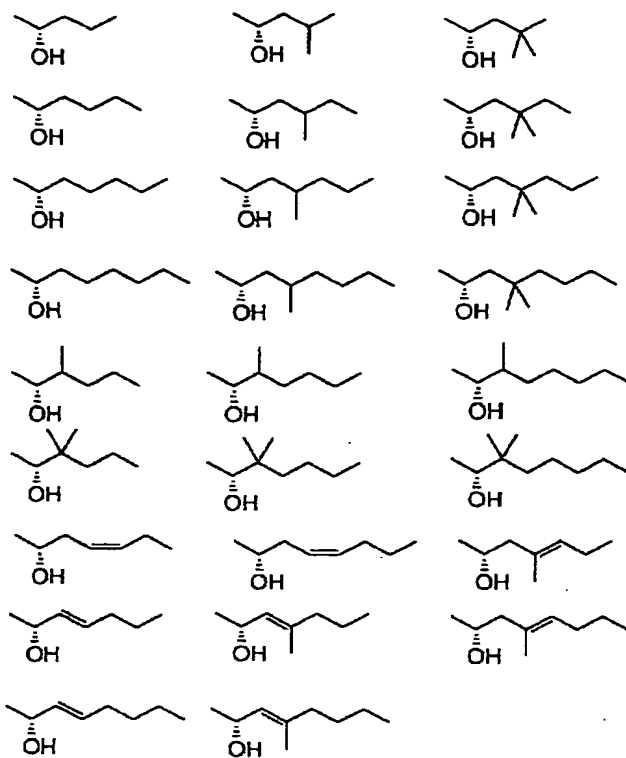
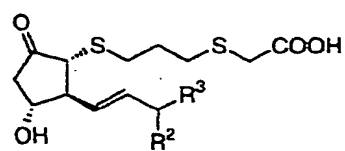
【0028】一般式(I)で示される本発明化合物中、好ましい化合物としては、実施例に記載した化合物および以下に示す化合物とそれらの相当するエステルおよびアミドが挙げられる。

20 【0029】

【表1】



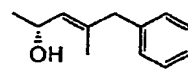
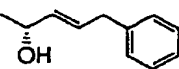
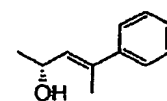
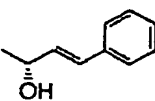
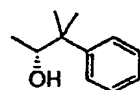
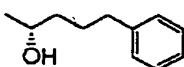
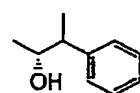
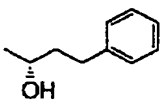
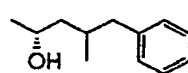
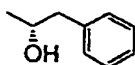
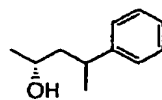
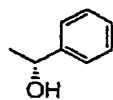
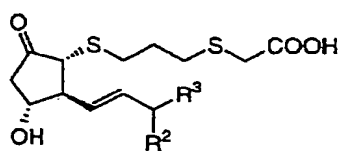
表 1



【0030】

【表2】

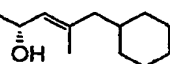
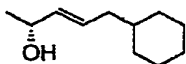
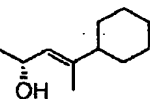
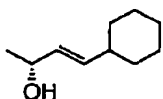
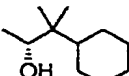
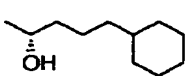
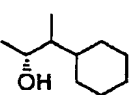
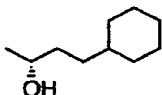
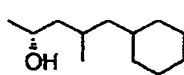
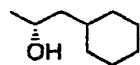
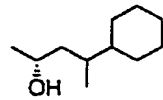
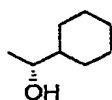
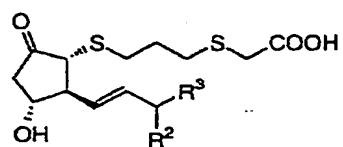
表1 (つづき)



【0031】

【表3】

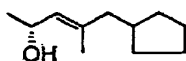
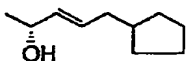
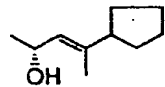
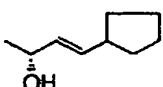
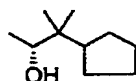
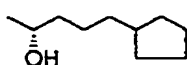
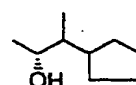
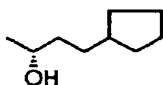
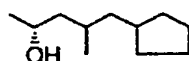
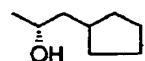
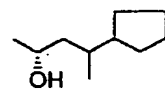
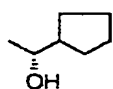
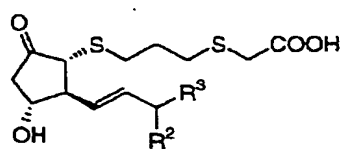
表 1 (つづき)



【0032】

【表 4】

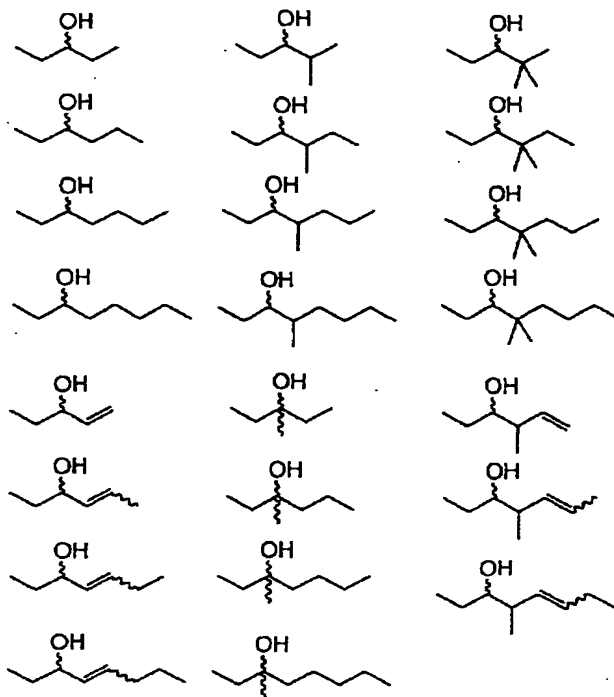
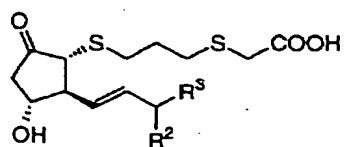
表 1 ( つづき )



【 0 0 3 3 】

【 表 5 】

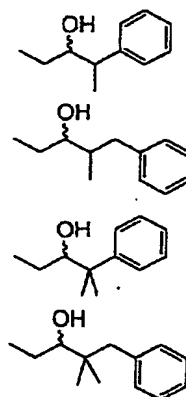
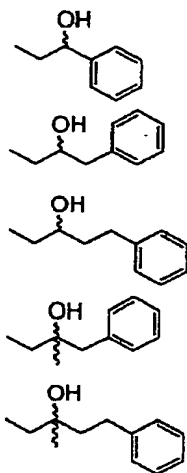
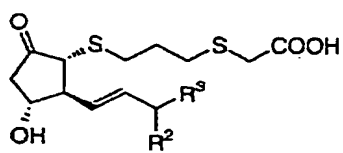
表 1 (つづき)



【0034】

【表 6】

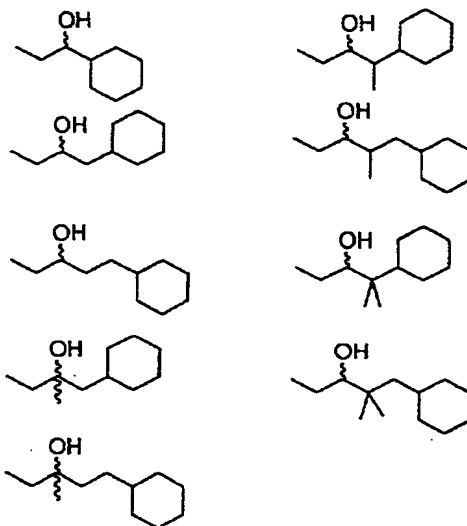
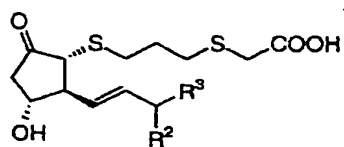
表 1 (つづき)



【 0035】

【表 7】

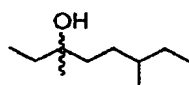
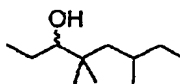
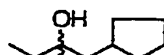
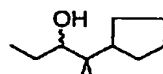
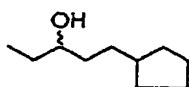
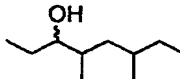
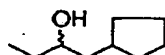
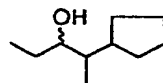
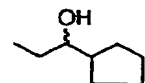
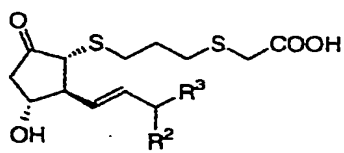
表 1 ( つづき )



【 0 0 3 6 】

【 表 8 】

表 1 (つづき)

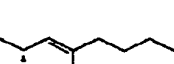
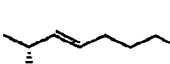
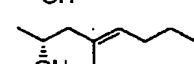
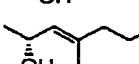
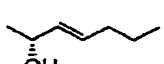
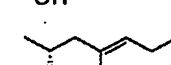
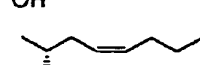
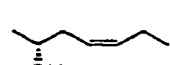
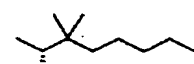
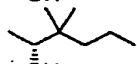
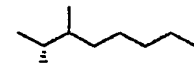
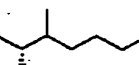
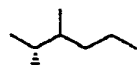
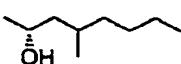
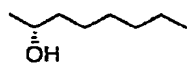
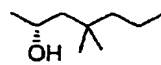
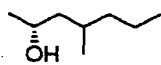
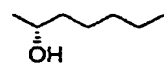
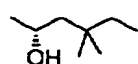
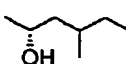
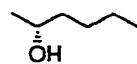
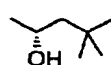
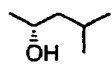
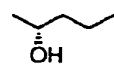
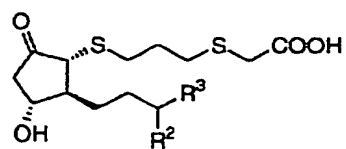


【 0 0 3 7 】

【 表 9 】



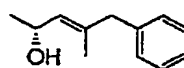
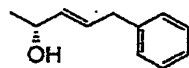
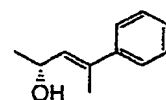
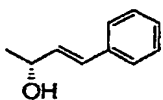
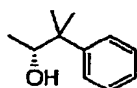
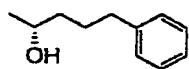
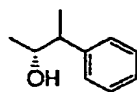
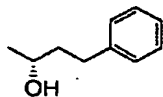
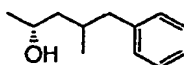
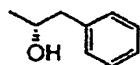
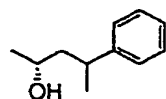
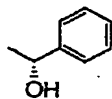
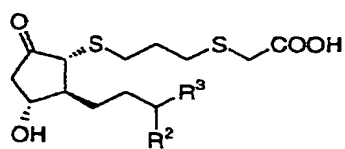
表 2



【0038】

【表10】

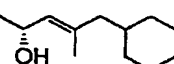
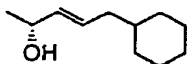
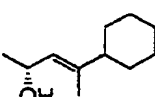
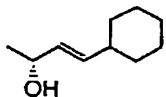
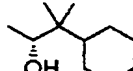
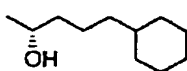
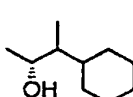
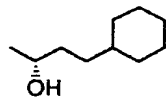
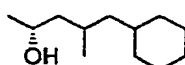
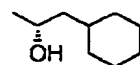
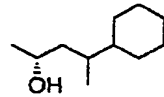
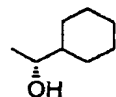
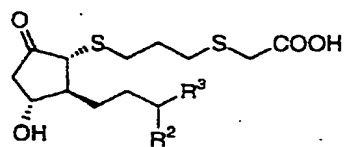
表 2 (つづき)



【 0 0 3 9 】

【 表 1 1 】

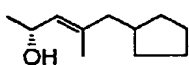
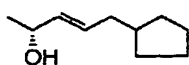
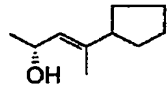
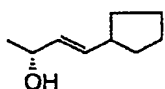
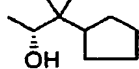
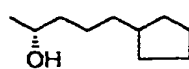
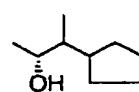
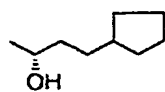
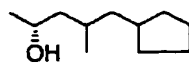
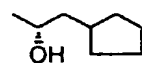
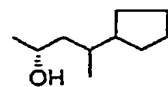
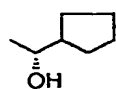
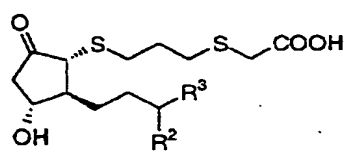
表 2 (つづき)



【 0 0 4 0 】

【 表 1 2 】

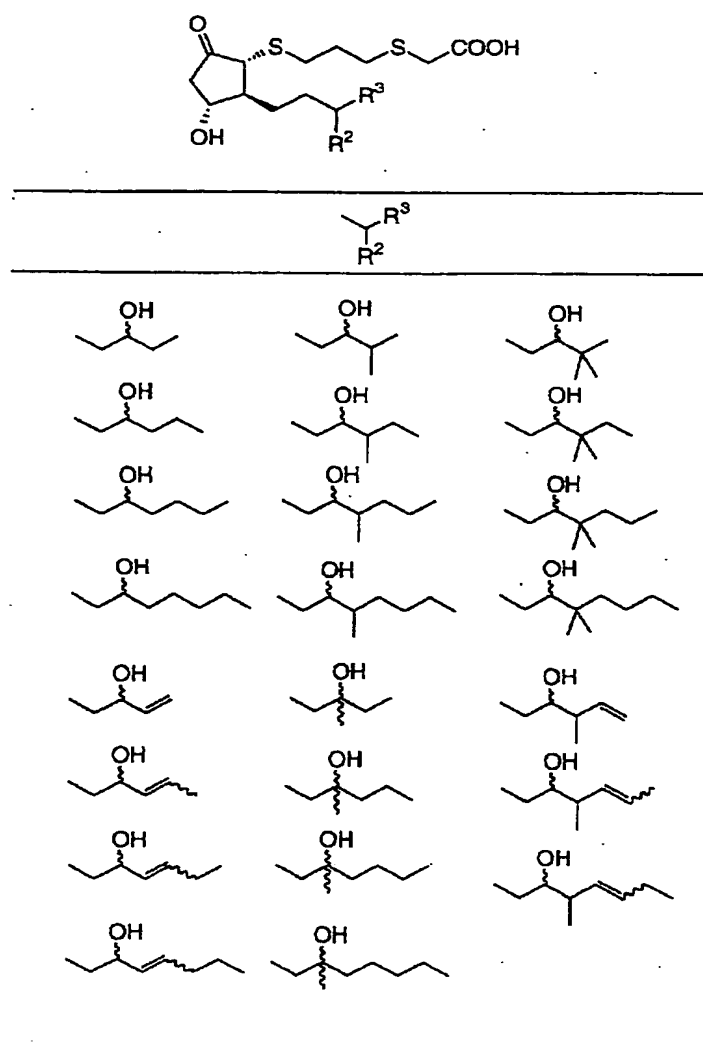
表 2 ( つづき )



【 0 0 4 1 】

【 表 1 3 】

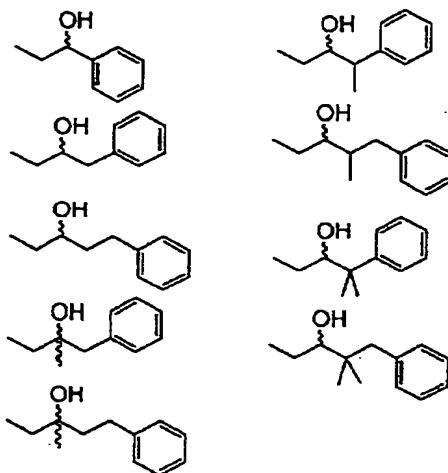
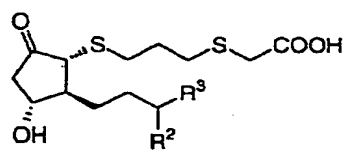
表 2 (つづき)



【0042】

【表14】

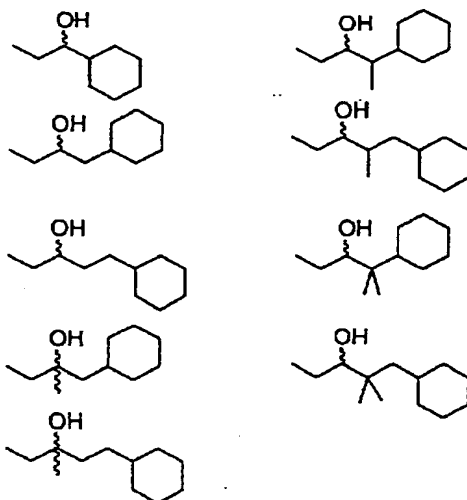
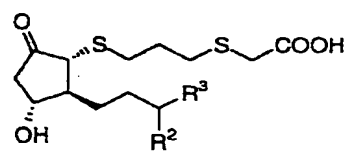
表 2 (つづき)



【 0 0 4 3 】

【 表 1 5 】

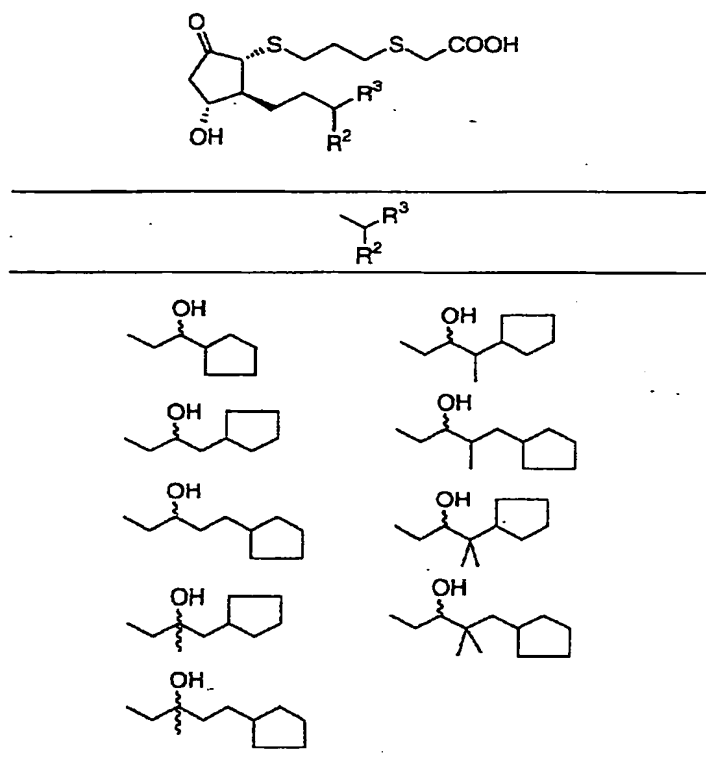
表 2 (つづき)



【 0 0 4 4 】

【 表 1 6 】

表2 (つづき)



## 【0045】

【塩】一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩として、アルカリ金属 (カリウム、ナトリウム等) の塩、アルカリ土類金属 (カルシウム、マグネシウム等) の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン (テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス (ヒドロキシメチル) メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等) の塩が挙げられる。

## 【0046】

【シクロデキストリン包接化合物】式 (I) で示される 3, 7-ジシアプロスタン酸誘導体は、 $\alpha$ -、 $\beta$ -あるいは $\gamma$ -シクロデキストリン、あるいはこれらの混合物を用いて、特公昭50-3362号、同52-31404号または同61-52146号明細書記載の方法を用いることによりシクロデキストリン包接化合物に変換することができる。シクロデキストリン包接化合物に変換することにより、安定性が増大し、また水溶性が大きくなるため、薬剤として使用する際好都合である。

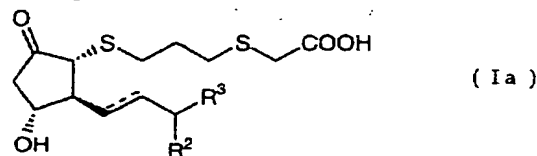
## 【0047】

【本発明化合物の製造方法】

(1) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、一般式 (Ia)

## 【0048】

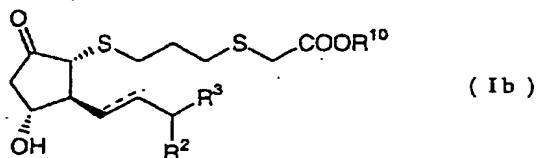
## 【化24】



10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、式 (Ib)

## 【0049】

## 【化25】



20 【0050】 (式中、 $R^{10}$  は C1 ~ 4 アルキル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を酵素を用いた加水分解反応に付すことにより、製造することができる。

【0051】 酵素を用いた加水分解は公知であり、例えば、水と混和しうる有機溶媒 (エタノール、ジメチルスルフォキシド等) と水の混合溶液中、緩衝液の存在下

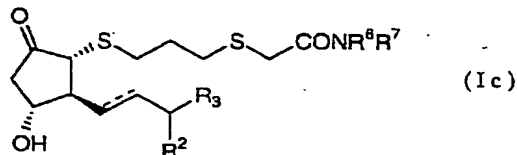


たは非存在下、エステル分解酵素（エステラーゼ、リパーゼ等）を用いて、0～50℃で行なわれる。

【0052】(2)一般式(I)で示される本発明化合物のうち、一般式(Ic)

【0053】

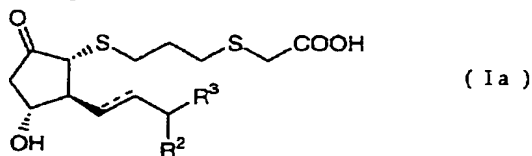
【化26】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式(Ia)

【0054】

【化27】

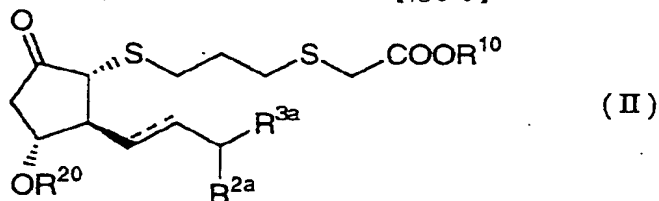


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と一般式(III)

【0055】

【化28】HNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>

(III)



【0060】(式中、R<sup>2a</sup>は水素原子、または酸性条件下で脱離する保護基で保護された水酸基を表わし、R<sup>20</sup>は酸性条件下で脱離する保護基を表わし、R<sup>3a</sup>は、(i) C1～8アルキル、C2～8アルケニル、またはC2～8アルキニル基、(ii) フェニルまたはC3～7シクロアルキル基、(iii) フェニルまたはC3～7シクロアルキル基で置換されているC1～8アルキル、C2～8アルケニル、またはC2～8アルキニル基(ただし、R<sup>2a</sup>が水素原子である場合、(i)および(iii)のアルキル、アルケニル、アルキニル基は酸性条件下で脱離する保護基で保護された一つの水酸基で置換されていてもよい。)を表わし、記号

【0061】

【化31】

---

は二重結合または単結合であることを表わす。)で示さ

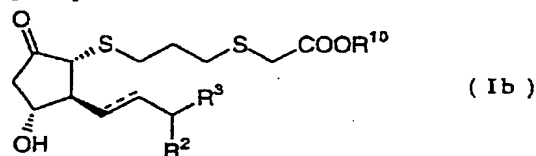
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアミド化反応に付すことにより製造することができる。

【0056】アミド化反応は公知であり、例えば、不活性有機溶媒(テトラヒドロフラン(THF)、塩化メチレン、ベンゼン、アセトン、アセトニトリルまたはこれらの混合溶媒等)中、三級アミン(ジメチルアミノピリジン、ピリジン、トリエチルアミン等)の存在下または非存在下、縮合剤(1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)等)を用いて、0～50℃で行なわれる。

【0057】(3)一般式(I)で示される本発明化合物のうち、一般式(Ib)

【0058】

【化29】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式(II)

【0059】

【化30】

れる化合物を酸性条件下、加水分解反応に付すことにより製造することができる。

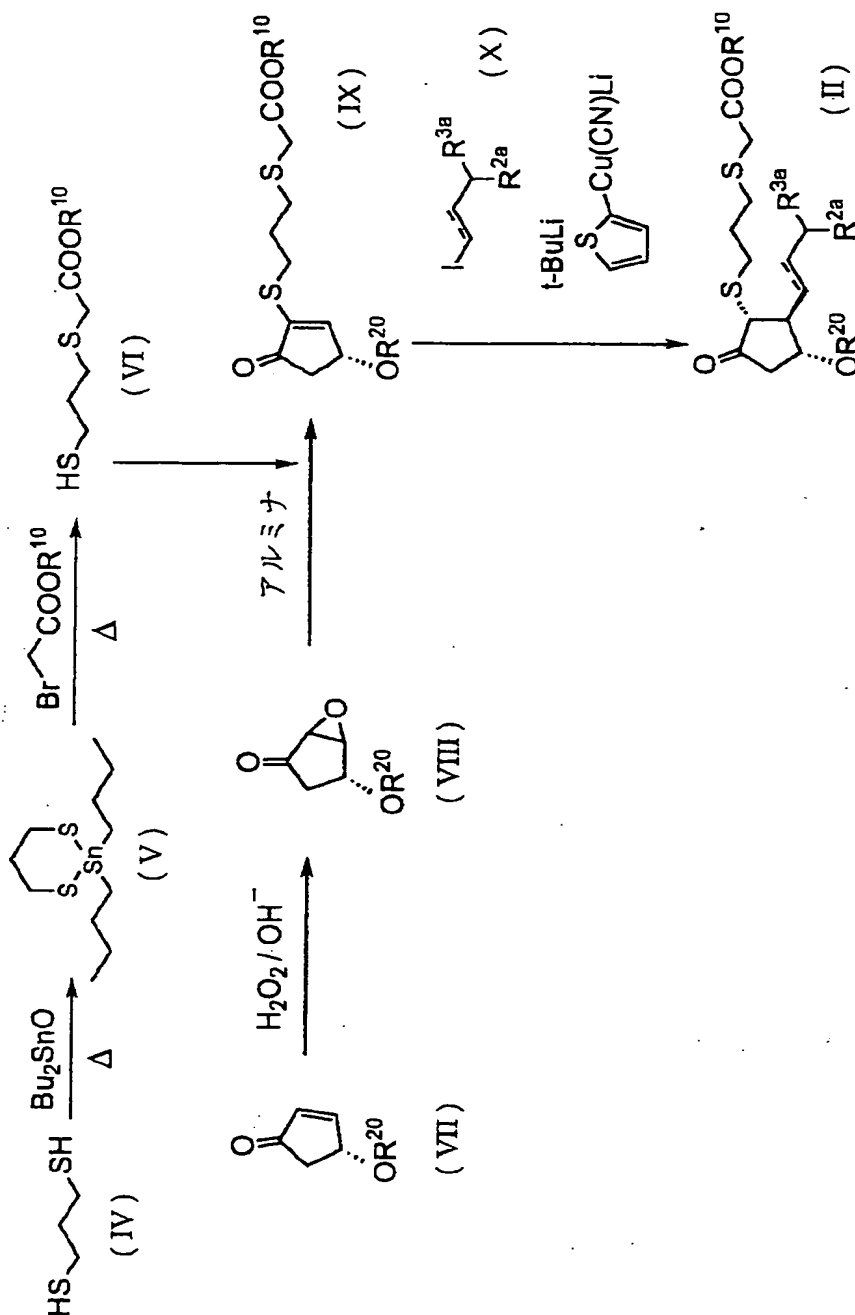
【0062】酸性条件下で脱離する水酸基の保護基としては、例えばt-ブチルジメチルシリル、トリフェニルメチル基等が挙げられる。酸性条件下での加水分解は公知であり、例えば水と混和しうる有機溶媒(THF、メタノール、エタノール、ジメトキシエタン、アセトニトリルまたはこれらの混合溶媒等)中、無機酸(例えば、塩酸、リン酸、フッ化水素酸、フッ化水素-ピリジン錯体等)、または有機酸(酢酸、トリシロ酸、トリクロロ酢酸)を用いて、0～50℃の温度で行なわれる。

【0063】一般式(II)で示される化合物は、次頁に示される反応工程式(A)に従って製造することができる。反応工程式中、各記号は前記と同じ意味を表わす。

【0064】

【化32】

## 反応工程式 (A)



【0065】本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィー、または洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

【0066】

【出発物質および試薬】本発明で用いる出発物質および試薬は、それ自体公知であるかまたは公知の方法により製造することができる。

【0067】

【本発明化合物の薬理活性】一般式 (I) で示される本発明化合物は、 $\text{PGE}_2$  受容体のサブタイプである  $\text{EP}_4$  受容体に強く結合し、作用する。例えば、実験室の実験では、プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いた受容体結合実験により、これらを確認した。

【0068】(i) プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いた受容体結合実験

スギモト (Sugimoto) らの方法 [J. Biol. Chem. 267, 6463-6466 (1992)] に準じて、プロスタノイドレセプターサブタイプ (マウス  $\text{EP}_3\alpha$ 、 $\text{EP}_4$ ) をそれぞれ発現した CHO 細胞を調製し、膜標品とした。調製した膜画

表 4

| 実施例番号 | 解離定数 $K_i(\mu M)$<br>EP3 $\alpha$ |
|-------|-----------------------------------|
| 2     | 1.5                               |
| 2 (a) | 0.01                              |
| 2 (f) | 0.13                              |
| 2 (h) | 0.61                              |
| 2 (k) | 0.034                             |
| 2 (m) | 0.023                             |
| 2 (o) | 0.025                             |

分 (0.5mg/ml)、 $^3H$ -PGE<sub>2</sub>を含む反応液 (200 $\mu$ l) を室温で1時間インキュベートした。反応を氷冷バッファー (3ml) で停止し、減圧下吸引ろ過して結合した $^3H$ -PGE<sub>2</sub>をガラスフィルター (GF/B) にトラップし、結合放射活性を液体シンチレーターで測定した。

【0069】 $K_d$ 値と $B_{max}$ 値は、Scatchard plotsから求めた[Ann. N. Y. Acad. Sci. 51,660 (1949)]。非特異的結合は過剰量 (2.5 $\mu$ M) の非標識PGE<sub>2</sub>の存在下での結合として求めた。本発明化合物による $^3H$ -PGE<sub>2</sub>結合阻害作用の測定は、 $^3H$ -PGE<sub>2</sub> (2.5nM) および本発明化合物を各種濃度で添加して行なった。なお、反応にはすべて次のバッファーを用いた。

バッファー：10mMリン酸カリウム (pH6.0)、EDTA (1mM)、MgCl<sub>2</sub> (10mM)、NaCl (0.1M)。

各化合物の解離定数 $K_i$  ( $\mu$ M) は次式により求めた。

【数1】 $K_i = IC_{50} / (1 + ([C] / K_d))$

結果を、表3および表4に示す。

【0070】

【表17】

表 3

| 実施例番号 | 解離定数 $K_i(\mu M)$<br>EP4 |
|-------|--------------------------|
| 2     | 0.0007                   |
| 2 (a) | 0.0008                   |
| 2 (b) | 0.0006                   |
| 2 (c) | 0.0056                   |
| 2 (d) | 0.0016                   |
| 2 (e) | 0.00091                  |
| 2 (f) | 0.007                    |
| 2 (g) | 0.006                    |
| 2 (h) | 0.022                    |
| 2 (k) | 0.0007                   |
| 2 (m) | 0.0014                   |
| 2 (o) | 0.0002                   |
| 2 (q) | 0.0004                   |
| 2 (t) | 0.0042                   |

【0071】

【表18】

【0072】

【毒性】一般式 (I) で示される本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認された。

【0073】

【医薬品への適用】一般式 (I) で示される本発明化合物は、PGE<sub>2</sub>受容体に結合し、作用を示すため有用である。とりわけ、サブタイプEP4に対する結合が強いので、免疫疾患 (自己免疫疾患、臓器移植など)、喘息、骨形成異常、神経細胞死、肝障害、腎炎、高血圧、心筋虚血などに対する予防および/または治療に有用である。一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、EP4以外のサブタイプに対する結合が弱いものは、他の作用を発現しないため、副作用の少ない薬剤となる可能性がある。一般式 (I) で示される本発明化合物、その非毒性の塩またはそのCD包接化合物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

【0074】投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 $\mu$ gから100mgの範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.1 $\mu$ gから10mgの範囲で一日一回から数回非経口投与 (好ましくは、静脈内投与) されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。本発明化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

【0075】経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

【0076】このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、マンニ

ット、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混和される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加物、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有してもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜していてもよいし、また2以上の層で被膜していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

【0077】経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる不活性な希釈剤（例えば、精製水、エタノール）に含有される。この組成物は、不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有してもよい。経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような安定化剤、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号明細書に詳しく記載されている。

【0078】本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（登録商標）等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらはバクテリア保留フィルターを通すろ過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶媒に溶解して使用することもできる。

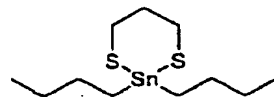
【0079】非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏、塗布剤、直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのベッサリー等が含まれる。

【0080】

【参考例および実施例】以下、参考例および実施例によって、本発明を詳述するが、本発明は、これらに限定されるものではない。クロマトグラフィーによる分離の箇所に示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。特別な記載がない場合、NMRは重クロロホルム溶液中で測定している。

【0081】参考例1

2, 2-ジブチル-2-スタナン-1, 3-ジチアン  
【化33】



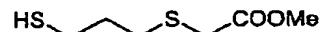
【0082】1, 3-プロパンジチオール (3.0 g) とジブチルスタナンオキシド (6.9 g) をベンゼン中で還流した。反応混合物を減圧濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (9.38 g) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.68 (ヘキサン: 酢酸エチル = 9: 1)。

【0083】参考例2

6-メルカプト-3-チアヘキサン酸メチル

【化34】



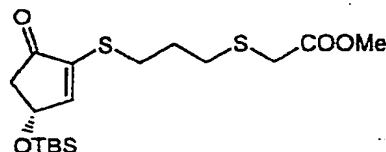
【0084】2, 2-ジブチル-2-スタナン-1, 3-ジチアン (9.38 g) の無水ジメチルホルムアミド (DMF) (20 ml) 溶液にプロモ酢酸メチル (6.36 g) を加え、100℃で3時間撹拌した。反応液を放冷したのち、水を加え、1時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を洗浄し、乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (2.61 g) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.60 (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1)。

【0085】参考例3

7-(4R-tert-ブチルジメチルシリルオキシシクロペンテノン-2-イル)-3, 7-ジチアヘプタン酸メチル

【化35】



【0086】4R-tert-ブチルジメチルシリルオキシシクロペンテノン (2.76 g) のメタノール (40 ml) 溶液を氷冷し、過酸化水素水 (31%, 5 ml) および1N水酸化ナトリウム水溶液 (0.05 ml) を加え、同温度で1.5時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アン

51

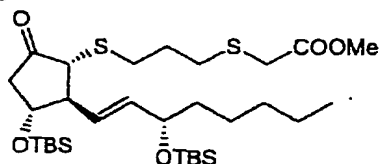
モニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄し、乾燥し、減圧濃縮した。残留物をクロロホルム (35 ml) に溶解し、6-メルカプト-3-チアヘキサン酸メチル (2.34 g) のクロロホルム (10 ml) 溶液および活性アルミナ (13 g) を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (3.21 g) を得た。

TLC: Rf 0.39 (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1)。

【0087】参考例4

11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -ビス (t-ブチルジメチルシリルオキシ) -9-オキソ-3, 7-ジチアプロスト-13-エン酸メチル

【化36】



【0088】アルゴン雰囲気下、-78℃に冷やした (3S)-1-ヨード-3-t-ブチルジメチルシリルオキシ-1-オクテン (290 mg) の無水エーテル (4 ml) 溶液に t-ブチルリチウム (1.57M ペンタン溶液, 1.01 ml) を滴下し、反応溶液を同温度で1時間撹拌した。この溶液に、リチウム2-チエニルシアン化銅のTHF溶液 (0.25M, 3.38 ml) を-78℃で滴下し、反応混合物を同温度で30分間撹拌した。この溶液に-78℃で7- (4R-t-ブチルジメチルシリルオキシシクロペンテノン-2-イル) -3, 7-ジチアヘブタン酸メチル (220 mg, 参考例3で合成した。) の無水THF (4 ml) 溶液を滴下し、反応混合物を-78℃で1時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温まで昇温した。反応混合物をヘキサンで抽出し、有機層を洗浄し、乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (258 mg) を得た。

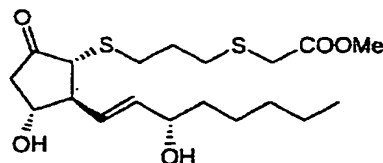
TLC: Rf 0.55 (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1)。

【0089】実施例1

11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -ジヒドロキシ-9-オキソ-3, 7-ジチアプロスト-13-エン酸メチル

【化37】

52



【0090】11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -ビス (t-ブチルジメチルシリルオキシ) -9-オキソ-3, 7-ジチアプロスト-13-エン酸メチル (220 mg, 参考例4で合成した。) のアセトニトリル (8 ml) 溶液を氷冷し、これにピリジン (1.2 ml) およびフッ化水素-ピリジン (2 ml) を加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を0℃に冷やした酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄し、乾燥し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製し、下記の物性値を有する標題化合物 (123 mg; 8-イソ体との平衡混合物) を得た。

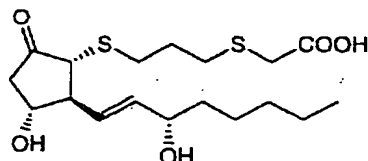
【0091】TLC: Rf 0.55 (クロロホルム: メタノール = 19 : 1) ;

NMR:  $\delta$  5.73 (1H, dd), 5.63 (1H, dd), 4.44 および 4.13 (2H, それぞれ m), 3.74 (3H, s), 3.23 (2H, s), 3.40-2.18 (8H, m), 1.98-1.20 (10H, m), 0.90 (3H, t)。

【0092】実施例2

11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -ジヒドロキシ-9-オキソ-3, 7-ジチアプロスト-13-エン酸

【化38】



マウス

Ki (mM)

EP4 0.7

EP3a 1500

【0093】11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -ジヒドロキシ-9-オキソ-3, 7-ジチアプロスト-13-エン酸メチル (48 mg, 実施例1で合成した。) のエタノール (1 ml) 溶液に pH 7.4 のリン酸緩衝液 (10 ml) を加えた。反応混合物にブタ肝エステラーゼを加えて、室温で2時間撹拌した。反応混合物に飽和硫酸アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (39 mg; 8-イソ体との平衡混合物) を得た。

【0094】TLC: Rf 0.10 (酢酸エチル) ;  
NMR:  $\delta$  5.79 (1H, dd), 5.64 (1H, dd), 4.3-4.1 (2H, m), 3.7 (1H, bs), 3.23 (2H, s), 3.0-2.4 (8H, m), 2.0-1.8 (2H, m), 1.7-1.5 (2H, m), 1.4-1.2 (6H, m), 1.0-0.8 (3H, m)。

【0095】実施例2 (a) ~ 2 (u)

50 参考例4、実施例1および実施例2と同様の操作によ

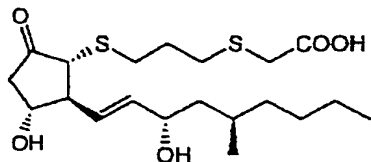
53

り、下記の物性値を有する標題化合物を得た。これらの化合物は、実施例 1 および 2 と同様、8-イソ体との平衡混合物である。

## 【0096】実施例 2 (a)

11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -ジヒドロキシ-9-オキソ-17 $\beta$ , 20-ジメチル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

## 【化39】

EP<sub>4</sub> 0.8EP<sub>3α</sub> 10

10

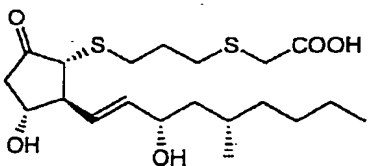
【0097】TLC: R<sub>f</sub> 0.50, 0.44 (クロロホルム: メタノール=9:1, 1%酢酸);

NMR:  $\delta$  5.75(2H, m), 5.06(3H, br), 4.53-4.05(2H, m), 3.42-2.18(8H, m), 3.23(2H, s), 1.88(2H, m), 1.58(2H, m), 1.42-1.03(7H, m), 0.91(6H, m)。

## 【0098】実施例 2 (b)

11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -ジヒドロキシ-9-オキソ-17 $\alpha$ , 20-ジメチル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

## 【化40】

EP<sub>4</sub> 0.6 mM

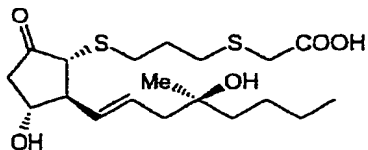
【0099】TLC: R<sub>f</sub> 0.38, 0.22 (酢酸エチル: 酢酸=100:1);

NMR:  $\delta$  5.74(1H, dd), 5.67(1H, dd), 4.77(3H, br), 4.45 および 4.20(2H, それぞれ m), 3.23(2H, s), 3.42-2.18(8H, m), 1.88(2H, m), 1.62-1.04(9H, m), 0.89(6H, m)。

## 【0100】実施例 2 (c)

11 $\alpha$ , 16 $\beta$ -ジヒドロキシ-9-オキソ-16 $\alpha$ -メチル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

## 【化41】



40

EP<sub>4</sub> 5.6 mM

【0101】TLC: R<sub>f</sub> 0.30, 0.23 (酢酸エチル: ヘキサン: 酢酸=6:2:1);

NMR:  $\delta$  5.9-5.7(1H, m), 5.7-5.5(1H, m), 4.5 および 4.1(1H, それぞれ m), 4.1-3.7(3H, br), 3.55-3.45(2H, m), 3.2-2.2(10H, それぞれ m), 3.24(2H, s), 2.0-1.8(2H, m),

50

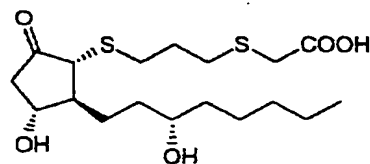
54

m), 1.6-1.1(6H, m), 1.23(3H, s), 0.93(3H, t)。

## 【0102】実施例 2 (d)

11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -ジヒドロキシ-9-オキソ-3, 7-ジチアプロスタン酸

## 【化42】



(mM)

EP<sub>4</sub> 1.6

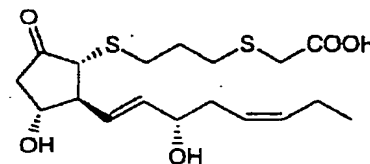
【0103】TLC: R<sub>f</sub> 0.30 (酢酸エチル: 酢酸=100:1);

NMR:  $\delta$  5.25(3H, br), 4.32 および 4.15(1H, それぞれ m), 3.72(1H, m), 3.23(2H, s), 3.38-2.38(7H, m), 2.24(1H, m), 2.08-1.12(14H, m), 0.90(3H, t)。

## 【0104】実施例 2 (e)

11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -ジヒドロキシ-9-オキソ-3, 7-ジチアプロスター-13E, 17Z-ジエン酸

## 【化43】



(mM)

EP<sub>4</sub> 0.91

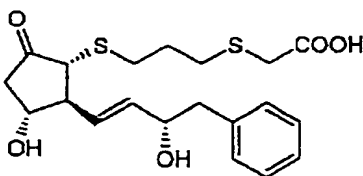
【0105】TLC: R<sub>f</sub> 0.52, 0.41 (酢酸エチル: 酢酸=20:1);

NMR:  $\delta$  5.9-5.5(3H, m), 5.5-5.2(1H, m), 4.6-4.2(5H, br), 3.24(2H, s), 3.45-3.40 および 3.1-2.2(8H, それぞれ m), 2.2-2.0(2H, m), 2.0-1.8(2H, m), 0.97(3H, t)。

## 【0106】実施例 2 (f)

11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -ジヒドロキシ-9-オキソ-16-フェニル-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

## 【化44】



(mM)

EP<sub>4</sub> 7EP<sub>3α</sub> 130

【0107】TLC: R<sub>f</sub> 0.24 (酢酸エチル: メタノール=2:1);

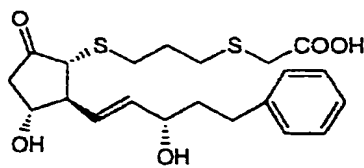
NMR:  $\delta$  7.38-7.16(5H, m), 5.90-5.50(2H, m), 4.56-3.70(7H, m), 3.21(2H, s), 3.10-2.26(10H, m), 1.87(2H, quin.)。

## 【0108】実施例 2 (g)

11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -ジヒドロキシ-9-オキソ-17-フェ

エニル-18, 19, 20-トリノル-3, 7-ジチア  
プロスト-13 E-エン酸

-【化45】



EP<sub>4</sub> 5.0mM

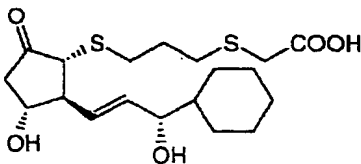
【0109】TLC: Rf 0.52, 0.43 (酢酸エチル:  
酢酸=20:1);

NMR:  $\delta$  7.35-7.15(5H, m); 5.9-5.6(2H, m), 4.5-4.4  
および 4.3-4.0(2H, それぞれ m), 4.3-3.6(3H, br),  
3.03(2H, s), 3.45-3.40 および 3.05-2.20(10H, それぞ  
れ m), 2.0-1.8(4H, m)。

【0110】実施例 2 (h)

11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -ジヒドロキシ-9-オキソ-15-シ  
クロヘキシル-16, 17, 18, 19, 20-ペンタ 10  
ノル-3, 7-ジチアプロスト-13 E-エン酸

【化46】



EP<sub>4</sub> 22mM

EP<sub>3</sub> 6.0mM

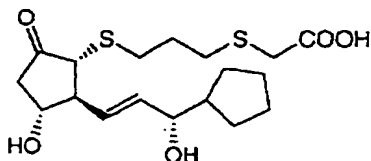
【0111】TLC: Rf 0.46, 0.40 (クロロホル  
ム: メタノール=9:1, 1%酢酸);

NMR:  $\delta$  5.77(1H, m), 5.61(1H, dd), 4.76(3H, br),  
4.45 および 4.14(1H, それぞれ m), 3.92(1H, m), 3.42-  
2.30(8H, m), 3.23(2H, s), 1.98-1.56(7H, m), 1.54-0.85  
(6H, m)。

【0112】実施例 2 (i)

11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -ジヒドロキシ-9-オキソ-15-シ  
クロペンチル-3, 7-ジチア-16, 17, 18, 1  
9, 20-ペンタノルプロスト-13 E-エン酸

【化47】



【0113】TLC: Rf 0.27 (クロロホルム: メタ  
ノール=4:1);

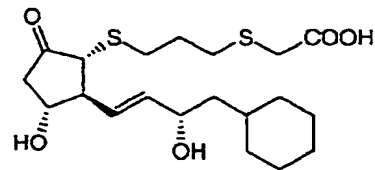
NMR:  $\delta$  5.86-5.48(2H, m), 4.70-3.20(6H, m), 3.15  
(2H, s), 3.08-1.00(18H, m)。

【0114】実施例 2 (j)

11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -ジヒドロキシ-9-オキソ-15-シ  
クロヘキシル-3, 7-ジチア-16, 17, 18, 1

9, 20-ペンタノルプロスト-13 E-エン酸

【化48】



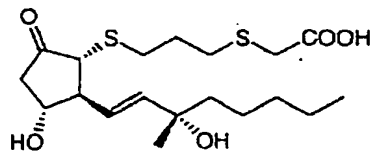
【0115】TLC: Rf 0.22 (酢酸エチル: 酢酸=  
50:1);

NMR:  $\delta$  5.90-5.52(2H, m), 5.04-4.40(3H, br), 4.4  
0-3.92(3H, m), 3.22(2H, s), 3.12-2.24(7H, m), 2.24-0.  
70(15H, m)。

【0116】実施例 2 (k)

11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -ジヒドロキシ-9-オキソ-15 $\beta$ -  
メチル-3, 7-ジチアプロスト-13 E-エン酸

【化49】



EP<sub>4</sub> 0.7mM

EP<sub>3</sub> 34

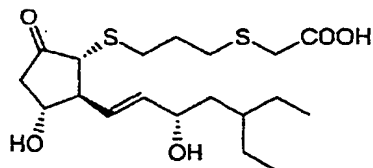
【0117】TLC: Rf 0.27 (酢酸エチル: 酢酸=  
50:1);

NMR:  $\delta$  5.84-5.46(2H, m), 5.36-4.70(3H, br), 4.4  
7-3.98(2H, m), 3.15(2H, s), 3.06-2.20(7H, m), 2.04-1.  
72(2H, m), 1.60-1.40(2H, m), 1.32-1.10(9H, m), 0.81(3  
H, t, J=6.4Hz)。

【0118】実施例 2 (l)

11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -ジヒドロキシ-9-オキソ-17-エ  
チル-3, 7-ジチア-20-ノルプロスト-13 E-  
エン酸

【化50】



30

【0119】TLC: Rf 0.49, 0.38 (酢酸エチル:  
酢酸=20:1);

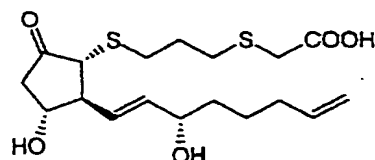
NMR:  $\delta$  5.9-5.6(2H, m), 5.6-5.0(3H, br), 4.6-4.0  
(2H, m), 3.23(2H, s), 3.45-3.40 および 3.1-2.2(8H, m),  
2.0-1.8(2H, m), 1.6-1.2(7H, m), 0.83(6H, t, J=7Hz)。

【0120】実施例 2 (m)

11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -ジヒドロキシ-9-オキソ-3, 7-  
ジチア-20-ノルプロスト-13 E-エン酸

【化51】

40



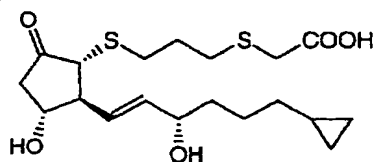
【0127】TLC: R<sub>f</sub> 0.62, 0.56 (酢酸エチル: 酢酸 = 20:1);

NMR:  $\delta$  5.88-5.48(6H, m), 5.00(2H, m), 4.42 および 4.15(2H, それぞれ m), 3.40 および 3.02(1H, それぞれ d,  $J=6.6$  および  $J=11\text{Hz}$ ), 3.22(2H, s), 3.06-2.28(7H, m), 2.08(2H, m), 1.86(2H, m), 1.52(4H, m)。

【0128】 实施例 2 (q)

11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -ジヒドロキシ-9-オキソ-19, 20-メタノ-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

10 【化 5 5】



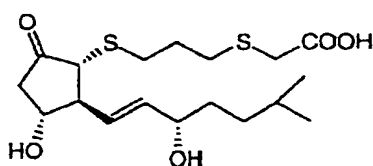
【0129】TLC: Rf 0.37, 0.19 (酢酸エチル: 酢酸=20:1):

NMR :  $\delta$  5.74(5H, m), 4.44 および 4.15(2H, それぞ  
れ m), 3.41 および 3.02(1H, それぞれ d,  $J=6.8\text{Hz}$  およ  
び  $J=11\text{Hz}$ ), 3.23(2H, s), 2.98-2.19(7H, m), 1.86(2H,  
m), 1.73-1.10(6H, m), 0.63(1H, m), 0.40(2H, m), 0.00  
(2H, m)。

【0130】 实施例2 (r)

11  $\alpha$ , 15  $\alpha$ -ジヒドロキシ-9-オキソ-18-メ  
チル-3, 7-ジチア-20-ノルプロスト-13 E-  
エン酸

【化 5 6】



【0131】TLC: Rf 0.50, 0.27 (酢酸エチル: 酢酸 = 20:1);

NMR :  $\delta$  5.68(5H, m), 4.44 および 4.15(2H, それぞれ m), 3.42 および 3.03(1H, それぞれ d, J=6.6Hz および J=11Hz), 3.23(2H, s), 2.98-2.20(7H, m), 1.88(2H, m), 1.57(3H, m), 1.23(2H, m), 0.90(6H, d, J=6.6Hz)。

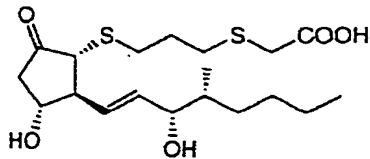
【0132】 实施例 2 (s)

11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -ジヒドロキシ-9-オキソ-16 $\alpha$ -  
メチル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化5 7】



59

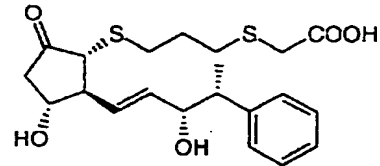


60

れ m), 3.42 および 3.03(1H,それぞれ d, J=6.8Hz およ  
び J=11Hz), 3.23(2H, s), 2.96-2.20(7H, m), 2.01-1.38  
(11H, m), 1.13(2H, m)。

## 【0136】実施例 2 (u)

11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -ジヒドロキシ-9-オキソ-16 $\alpha$ -  
メチル-16-フェニル-3, 7-ジチア-17, 1  
8, 19, 20-テトラノールプロスト-13E-エン酸  
【化59】



【0137】TLC: Rf 0.42, 0.32 (酢酸エチル:  
ヘキサン: 酢酸=15:5:1);

NMR:  $\delta$  7.4-7.2(m, 5H), 5.71(dd, J=15.6Hz, 1H),  
5.64(dd, J=15.8Hz, 1H), 4.35(t, J=6Hz, 1H), 4.35(t, J=6H  
z, 1H), 3.95(q, J=8Hz, 1H), 3.22(s, 2H), 3.35-3.3  
および 3.0-2.3(m, 9H), 3.2-2.5(br), 2.0-1.8(m, 2H),  
1.38(d, J=6Hz, 3H)。

## 【0138】

【製剤例】以下の各成分を常法により混合し、乾燥後、  
微結晶セルロースを加え、全量を 10 g とし、均一にな  
るまで良く混合した後、常法により打錠し、1錠中に 3  
0  $\mu$ g の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

|                                                                                    |        |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| ・ 11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -ジヒドロキシ-9-オキシ-3, 7-ジチアプロスト-<br>13E-エン酸 (3 mg) のエタノール溶液 | 10 ml  |
| ・ ステアリン酸マグネシウム                                                                     | 100 mg |
| ・ 二酸化珪素                                                                            | 20 mg  |
| ・ タルク                                                                              | 10 mg  |
| ・ 線維素グリコール酸カルシウム                                                                   | 200 mg |
| ・ 微結晶セルロース                                                                         | 5.0 g  |

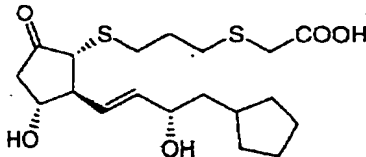
【0133】TLC: Rf 0.49, 0.39 (酢酸エチル:  
酢酸=20:1);

NMR:  $\delta$  5.9-5.6(2H, m), 4.5-4.4 および 4.3-4.0  
(2H, m), 4.7-3.9(3H, br), 3.23(2H, s), 3.45-3.40 およ  
び 2.9-2.2(8H, m), 2.0-1.8(2H, m), 1.7-1.0(7H, m), 1.  
0-0.8(6H, m)。

## 【0134】実施例 2 (t)

11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -ジヒドロキシ-9-オキソ-16-シ  
クロペンチル-3, 7-ジチア-17, 18, 19, 2  
0-テトラノールプロスト-13E-エン酸

## 【化58】



【0135】TLC: Rf 0.53, 0.37 (酢酸エチル:  
酢酸=20:1);

NMR:  $\delta$  5.76(5H, m), 4.44 および 4.18(2H, それぞ

フロントページの続き

(51)Int. Cl. 6

識別記号

FI

A 61 K 31/557

A D T

A 61 K 31/557

A D T

C 08 B 37/16

C 08 B 37/16

// C 07 M 7:00